

Tartu Ülikool

Psühholoogia instituut

Krista Peet

**KROONILISE SOTSIAALSE STRESSI MÕJU ERINEVA  
UUDISTAMISFENOTÜÜBIGA ROTTIDELE**

Seminaritöö

Juhendajad: Kadri Kõiv, Margus Kanarik, Jaanus Harro

Läbiv pealkiri: Sotsiaalne stress erineva uudistamisaktiivsusega rottidel

Tartu 2013

## Kokkuvõte

Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida erinevusi kõrge ja madala uudistamisaktiivsusega rottide sotsiaalse stressi tundlikkuses. Selleks läbisid 20 kõrge uudistamisaktiivsusega (HE), 20 madala uudistamisaktiivsusega (LE) ja 24 keskmise uudistamisaktiivsusega (ME) rottid kroonilise sotsiaalse stressi režiimi, milleks kasutati resident-sissetungija paradigmat. Katse jooksul viidi läbi loomade kehakaalu, süvatemperatuuri ja sahharoosi-eelistuse mõõtmised. Stressirežiimile järgnes käitumuslike testide seeria (0-puuri test, avarvälja test ning sotsiaalse eelistuse test) kroonilise sotsiaalse stressi mõjude väljaselgitamiseks.

Tulemustest selgus, et keskmisest kõrgema ja madalama uudistamisaktiivsusega rottide seas esinesid vastuseks stressile erinevad efektid. Kui väheuudistavad rotid näitasid suurenenud tundlikkust üles avarvälja testis, siis vähenenud kaaluiibe põhjal võis välja tuua just palju-uudistavate rottide teatava kõrgema tundlikkuse. Teiste testide puhul olid tulemused mitmesuunalised, mis viitab sellele, et tundlikkus sotsiaalse stressi suhtes on mitmedimensiooniline ning sõltub erinevatest mehhanismidest, mis nõuavad edasist uurimist.

Märksõnad: Wistari rotid, krooniline sotsiaalne stress, uudistamisaktiivsus, stressitundlikkus

## **Abstract**

The aim of this study was to examine the differences between the susceptibility to social stress of rats with high or low exploratory behavior. To do so, 20 rats with high exploratory activity (HE), 20 rats with low exploratory activity (LE) and 24 rats with medium exploratory activity (ME) were introduced to a chronic social stress regime using resident-intruder paradigm. During the experiment the animals' body weight, core body temperature and sucrose preference were monitored. The stress regime was followed by a series of behavioral tests (elevated zero maze test, open field test and social preference test) to explore the effects of chronic social stress.

The results showed that the rats with exploratory activity higher or lower than average show different effects in response to the chronic social stress. When low explorers showed high sensitivity to stress in the open field test, then the high explorers showed somewhat increased sensitivity in the decrease of the increase of weight. Other tests' results were multi-directional which refers to the fact that the sensitivity to the social stress is multi-dimensional and depends on different mechanisms that require further investigation.

**Keywords:** Wistar rats, chronic social stress, exploratory activity, sensitivity to stress

## Sissejuhatus

Maailm, mis meid ümbritseb, on täis erinevaid ohte ja stressi tekitavaid olukordi. Sissetulekust ilma jäämine, terviseprobleemid ning muud ootamatud olukorrad võivad aeg-ajalt mõjutada meid kõiki. Siiski on grupp faktoreid, mis väärivad eraldi tähelepanu: sotsiaalsed stressorid. Sinna alla käivad Psühhosotsiaalsete Stressorite Ajaloo testi alusel näiteks lähedase kaotus, lahutus, vaimne väärkohtlemine jne (viidatud Roberti, Stroch & Bravata, 2004). Pidev sotsiaalse stressi kogemine põhjustab mitmeid psühholoogilisi ning füsioloogilisi probleeme nagu enesehinnangu langus, paranoiliste uskumiste ilmnemine ka mittekliinilisel valimil (Kesting, Bredenpohl & Klenke, 2013), astmahoogude teke (Haczku & Panettieri, 2010) ja vererõhu kõrgenemine (Smith, Birmingham & Uchino, 2012). Võrreldes mittesotsiaalsemat tüüpi stressoritega nagu vangistusega seotud elusündmused või ohu tunnetamine, on sotsiaalsed stressorid (lähedase kaotamine, alandus või konfliktid lähedastega) leitud olevat märkimisväärselt suuremaks depressiooni ennustajaks (Kendler, Hettema, Butera, Gardner & Prescott, 2003). Ka arenguliselt on väga tähtis õige kasvatus ja sotsiaalne tugi ning eeskuju, sest ebapiisav või -adekvaatne kasvatus suurendab märkimisväärselt ohtu, et lapsel kujunevad teisme- või täiskasvanueas välja psühhiaatrilised häired (Johnson, Cohen, Kasen, Smailes & Brook, 2001). Kõige rohkem on ebaadekvaatse sotsiaalse kasvatusesega seotud ärevushäirete, depressiooni ja isiksushäirete väljakujunemine, kuid märgatavalt suureneb ka ainete kuritarvitamise ja muude häirete oht (Johnson et al., 2001). Seega mõjutab tundlikkus sotsiaalse stressi suhtes märgatavalt inimese toimetulekut.

Inimestel saab sotsiaalse stressi mõjusid uurida erinevate eetiliste probleemide tõttu vaid teatud piirides. Seetõttu kasutatakse stressi neurobioloogiliste aluste laboratoorseks uurimiseks sageli katseloomi, enamasti rotte (Clancy, Finlay, Darlington & Anand, 2007). Sotsiaalset stressi on närilistel varasemalt edukalt uuritud kasutades resident-sissetungija paradigmat (Kanarik et al., 2011; Savignac et al., 2011; Hayashida, Oka, Mera & Tsuji, 2010). See kujutab endast katset, milles katseloom viibib katseloom korduvalt agressiivse isase kodupuuris, kus viimane teda korduvalt ründab ja alistab, mis teatud aja jooksul viib mitmete ärevuse ja depressiooniga seotud sümptomite ilmnemiseni katseloomal (Kanarik et al., 2011; Hayashida et al., 2010). Seda paradigmat kasutades on näiteks rottidel leitud, et sotsiaalne stress on seotud mitogeen-aktiveeritud proteiinkinaasi kaskaadiga hippokampuses (Iio, Matsukawa, Tsukahara, Kohari & Toyoda, 2011), 5-HT<sub>1A</sub> retseptorite allaregulatsiooniga (Kieran, Ou & Iyo, 2010) ja CRF2 retseptoreid ekspresseerivate neuronitega tagumises mediaalses amügdalas

(Fekete et al., 2009). Sarnaselt on hiirtel leitud sotsiaalse stressi seos  $\mu$ -opioidi retseptoritega (Komatsu et al., 2011) ja DISC1 geeniga, kus erineva genotüübiga isendid ilmutavad erinevat tundlikkust kroonilise sotsiaalse stressi suhtes (Haque, Lipina, Roder & Wong, 2012).

Psühholoogilised häired on väga kompleksed ning on olemas suur osa inimesi, kellele näiteks traditsionaalsed antidepressandid mõju ei avalda (Fava & Offidani, 2011). See viitab asjaolule, et häirete- antud näite puhul siis depressiooni- patogeneesi taust võib erineda suurel määral ja olla mõjutatud mitmetest eri faktoritest. Seetõttu on vaja lisaks üldmehhanismidele kindlasti uurida ka faktoreid, mis muudavad indiviide stressile tundlikumaks või vastupidavamaks. Üks selline omadus on erinevus uudsuse otsimises ja uudse keskkonnaga harjumises, mis inimeste puhul on seotud mitmete psühhiaatriliste häirete väljakujunemisega (viidatud Laudenslager, Jorgensen, Grzywa & Fairbanks, 2011). Rottide puhul loetakse selleks uudistamiskäitumist, mis viitab looma aktiivsusele uudes keskkonnas, mille uurimiseks rottide puhul kasutatakse uudiskasti testi. Selle tulemuste põhjal saab nad jagada vähe- ja palju-uudistavateks loomadeks. Loomade uudistamisfenotüüp on individuaalselt püsiv, vähenedes kõrge uudistamiskäitumisega loomadel mõningal määral vanuse kasvades (Mällo et al., 2007). Uudistamisaktiivsus ei ole aga ühedimensiooniline nähtus, sõltudes nii looma motivatsioonist kui ka ärevustasemest (Mällo et al., 2007). Madala uudistamisaktiivsusega loomad ilmutavad pluss-puuri testis kõrgemat ärevust ning sundujumise testis rohkem liikumatust kui kõrge aktiivsusega rotid, mis viitab sellele, et kõrgema uudistamisaktiivsusega loomade stressi ja ärevuse baastasemed on märgatavalt madalamad kui väheuudistavatel loomadel (Mällo et al., 2007).

Sama probleemi edasi arendades uurisid Matrov, Vonk ja Herm kolleegidega, millised on vähe- ja palju-uudistavate loomade erinevused stressitundlikkuses kroonilise stressi puhul, kus nad puutuvad pikema aja jooksul kokku mitmete stressoritega nagu külm vesi, liigne valgus, puuri kallutamine, liikumisruumi vähendamine jne (Matrov, Vonk, Herm, Rinken & Harro, 2011). Leiti, et ka sellises olukorras on väheuudistavad loomad pluss-puuri testis ärevamad ning võtavad katseperioodil kaalus vähem juurde kui nende kõrge uudistamisaktiivsusega liigikaaslased, mida saab omakorda seostada kõrgema stressitasemega (Matrov et al., 2011). Samas leiti, et ei sundujumistesti tulemuste ega suhkrulahuse tarbimise muutuste alusel ei saa väita, et väheuudistavad loomad oleksid kroonilisele muutlikule stressile märkimisväärselt tundlikumad (Matrov et al., 2011). Kroonilise muutliku stressi režiimi läbi teinud madala uudistamisaktiivsusega loomad rabelesid sundujumistesti esimesel testimiskorral enam kui stressis palju-uudistavad ja kontroll-loomad ning ka teisel testimiskorral

ilmutasid stressis väheuudistavad rotid rohkem ujumisaktiivsust kui teised grupid (Matrov et al., 2011). Ka suhkrulahuse eelistamise testi tulemused ei kinnitanud kroonilise muutliku stressi mõju erinevusi katseloomadele: nii kõrge kui madala uudistamisaktiivsusega rottide sahharoosieelistus oli terve katse jooksul (v.a kroonilise muutliku stressi kolmas nädal) madalam kontroll-loomade omast, mis viitab suurenenud stressitasemele, kuid fenotüübilisi erinevusi suhkrulahuse eelistuses ei ilmnenud (Matrov et al., 2011).

Üks põhjus, miks kroonilise muutliku stressi paradigma kasutamine ei andnud üheseid tulemusi, võib olla selles kasutatud stressorite tüüp. Nagu eelpool välja toodud, koosneb kroonilise muutliku stressi katseplaani mitmetest eri stressoritest nagu valgus, heli, külm vesi jne. Täielikult puuduvad kroonilise muutliku stressi plaanist aga sotsiaalse stressi vormid nagu kaaslastest eraldamine või sotsiaalne alistamine. Samas ei saa ignoreerida sotsiaalsuse ja uudistava käitumise vahelisi tugevaid seoseid. Nimelt on leitud, et rottide sotsiaalne kasvatus ehk kasvamine üksikpuuris või kaaslasega mõjutab suurel määral täiskasvanud rottide uudistamiskäitumist (Arakawa, 2005; Zakharova, Starosciak, Wade & Izenwasser, 2012). Täiskasvanuikka jõudnud rotid, kes on jaganud teismeeas teistega puuri, omandavad aktiivsema uudistamismustri kui üksi kasvanud rotid, kes on uudses keskkonnas tunduvalt passiivsemad (Arakawa, 2005). Veelgi enam, kasvuperioodil mõjutab sotsiaalse stimulatsiooni ehk puurikaaslaste olemasolu tulevast uudistamiskäitumist rohkem kui mittesotsiaalsete stiimulite (näiteks mänguasjade) olemasolu kodupuuris (Zakharova et al., 2012). Ka bioloogiliselt on leitud sotsiaalsuse ja uudistamiskäitumise vahel mitmeid ühiseid mehhanisme nagu  $3\alpha,5\alpha$ -THP mõjud ventraalsele tegmentumile (Frye & Rhodes, 2008; Frye, Paris & Rhodes, 2008) ning *gabrb3* geeni avaldumisele (DeLorey, Sahbaie, Hashemi, Homanics & Clark, 2008). Antud tulemused annavad tunnistust, et uudistava käitumise ja sotsiaalse keskkonna vahel on seosed, mis annavad alust arvata, et seosed leiduvad ka uudistamiskäitumise ja häirunud sotsiaalkeskkonna- näiteks kroonilist sotsiaalset stressi tekitava keskkonna- vahel. Antud töö eesmärk ongi uurida, kas rottide tundlikkus sotsiaalse stressi suhtes on sõltuv nende uudistamisaktiivsusest.

## Uurimuse eesmärk

Käesoleva uurimuse eesmärgiks on välja selgitada vähe- ja palju-uudistavate rottide sotsiaalse stressitundlikkuse erinevused seoses kroonilisele sotsiaalsele stressile järgnevate füsioloogiliste ja käitumuslike erinevustega.

Eelpool välja toodud tulemuste põhjal, mis on näidanud LE rottide teatavat kõrgeenenud tundlikkust kroonilise muutliku stressi suhtes (Matrov et al., 2011) püstitati järgnevad hüpoteesid:

- 1) Väheuudistavate rottide kehakaal tõuseb vastuseks kroonilisele sotsiaalsele stressile vähem kui palju-uudistavate rottide kaal.
- 2) Väheuudistavate rottide sahharoosi-eelistus väheneb vastuseks kroonilisele sotsiaalsele stressile rohkem kui palju-uudistavate rottide sahharoosi-eelistus.
- 3) Väheuudistavate rottide kehatemperatuur tõuseb vastuseks kroonilisele sotsiaalsele stressile akuutse stressoriga kokku puutudes rohkem kui palju-uudistavate rottide kehatemperatuur.
- 4) Väheuudistavate rottide sotsiaalne eelistus langeb vastuseks kroonilisele sotsiaalsele stressile rohkem kui palju-uudistavate loomade sotsiaalne eelistus
- 5) Väheuudistavad rotid on vastuseks kroonilisele sotsiaalsele stressile 0-puuris ärevamad kui palju-uudistavad rotid.
- 6) Väheuudistavad rotid on vastuseks kroonilisele sotsiaalsele stressile avarväljal ärevamad kui palju-uudistavad rotid.

## Meetod

### *Üldine protseduur*

2 kuu vanused Wistar liini rotid (Harlan Laboratories, Holland) selekteeriti uudiskasti meetodil ning antud katse tarvis valiti välja 20 kõrge uudistamisaktiivsusega (high exploratory e. HE) rotti ja 20 väheuudistavat (low exploratory e. LE) looma. Ülejäänud loomad moodustasid medium exploratory

(ME) grupi ehk keskmise uudistamisaktiivsusega loomade grupi (n=24). LE, ME ja HE loomad jagati omakorda katse- ja kontrollgruppi ning majutati neljakaupa standardsetesse polüpropüleenist puuridesse, kus neil oli läbi terve katse kestuse piiramatult ligipääs toidule (R70 Lactamin, Rootsi) ja veele. Koduruumi temperatuur oli  $21\pm1^{\circ}\text{C}$  ning valgustsüklil koosnes 12-tunnisest valgusajast (8:00-20:00) ja 12-tunnisest pimedast ajast (20:00-8:00). Kontroll- (C) ja katsegruppi (SD) loomad majutati eraldi puuridesse.

Nelja kuu vanuste rottide peal rakendati resident-sissetungija paradigma (viidatud Olivier & Young, 2002) alusel kroonilist sotsiaalset stressi, millele järgnes loomade uurimine sotsiaalse stiimuli eelistamise, 0-puuri ja avarvälja testide abil. Lisaks mõõdeti peale iga stressi-sessiooni loomade kehakaalu, enne ja pärast stressirežiimi akuutsest stressist tingitud kehatemperatuuri tõusu ja enne stressirežiimi, selle keskel ja pärast stressirežiimi suhkrulahuse eelistust veele.

Residentrottideks kasutati 44 isast Wistari rott, kes olid kasvanud grupimajutuses, kuid paigutati katse ajaks üksikpuuridesse. Residentloomad olid füüsiliselt katse- ja kontroll-loomadest suuremad (sotsiaalse alistamise katse alguses residendid 482-721g vs katse- ja kontroll-loomad 321-439g). Residentide agressiivsuse suurendamiseks süstiti neile enne iga sessiooni apomorfiini lahust (1 mg/kg, lahustatud 0,001%-lise askorbiinhappe lahuses), mis on näidanud regulaarse manustamise korral isaste Wistari rottide seas agressiivsust tõstvat toimet (Skrebuhhova-Malmros, Allikmets & Matto, 2001).

### ***Uudiskast***

Rottide uudistamiskäitumise uurimiseks kasutati sarnaselt Mällo ja kolleegide uurimusele (Mällo et al., 2007) uudiskasti, mis oli 50x100cm mõõtmetega metallist kast, mille seinte kõrgus oli 40cm. Uudiskasti nurgas asuv „koduboks“ oli 20x20x20cm mõõtmetega seintega ümbritsetud ala, kuhu rott asetati katse alguses. „Koduboks“ avanes katseväljale ning selle põrand oli kaetud saepurulaastudega. Uudiskasti põrand oli jagatud kaheksaks võrdse suurusega ruuduks, kuhu oli asetatud neli objekti: klaaspudel, pappkast, puuklots ja toidupala. Kolm esimest stiimulit olid rotile uudsed, viimane aga tuttav. Objektide asetused väljal jäi samaks.

Rotid viidi koduruumist katseruumi kodupuurides, kus nad veetsid kogu katsevälise aja. Katse algas, kui rott asetati uudiskasti „koduboksi“, mis suleti kaanega. Jälgiti roti „koduboksist“ väljumise latentsi, väljumiste ja väljale lähenemiste arvu, kasti avatud osas veedetud aega, läbitud ruutude arvu, tõuse



tagakäppadele ning objektide uudistamise kordasid. Uudiskasti katse üks sessioon kestis 15 minutit ning iga rotti testiti kahel järjestikusel päeval. Kuna varasemates uurimustes on leitud, et esimese uudiskasti sessiooni tulemused ei korreleeru järgnevate sessioonide tulemustega, kuid juba teise testimiskorra alusel saab määrata looma uudistamisfenotüübi (Mällo et al., 2007), siis kasutatigi loomade edasisel grupeerimisel teise katsepäeva andmeid.

### ***Sotsiaalne stress***

Kroonilise sotsiaalse stressi tekitamiseks läbis iga katseloom 15 sessioonist koosneva sotsiaalse alistamise režiimi, kus ta veetis korraga 60 minutit agressiivse isase kodupuuris. Selleks, et elimineerida tuttava residendi mõju, kohtus iga katseloom iga residendiga ühe korra. Kogu katse aja viibis ruumis eksperimentaator, kes oli valmis sekkuma, kui rünnak peaks kujutama katselooma füüsilisele tervisele ohtu. Kontroll-loomad veetsid vastavalt 15 sessiooni (60 min) eraldatud ruumis üksikpuurides ilma sotsiaalse stressorita. Pärast iga sessiooni märgiti üles katse- ja kontroll-loomade kaal.

### ***Sahharoosi-eelistus***

Rottide sahharoosi-eelistust mõõdeti eksperimendi kolmes ajapunktis: enne sotsiaalse stressi režiimi, pärast režiimi 7./8. seansi ja pärast režiimi lõppu. Loomad majutati 12 tunniks üksikpuuridesse, mis olid varustatud kahe pudeliga, millest ühes oli 1% sahharoosi-lahus ja teises tavaline vesi. Manustatud vee ja suhkrulahuse kogused saadi kaaludes pudeleid enne katse algust, 1 tund pärast katse algust ja 10 tunni möödudes. Test viidi läbi pimedas faasi ajal ning rotid tõsteti üksikpuuridesse vahetult enne pimedat faasi ja katse algust. Läbi terve katse kestuse oli rottidel ligipääs toidule. Katse oli tasakaalustatud joogipudelite asukoha osas. Sahharoosi-eelistus arvutati protsentuaalselt kogu tarbitud vedelikust.

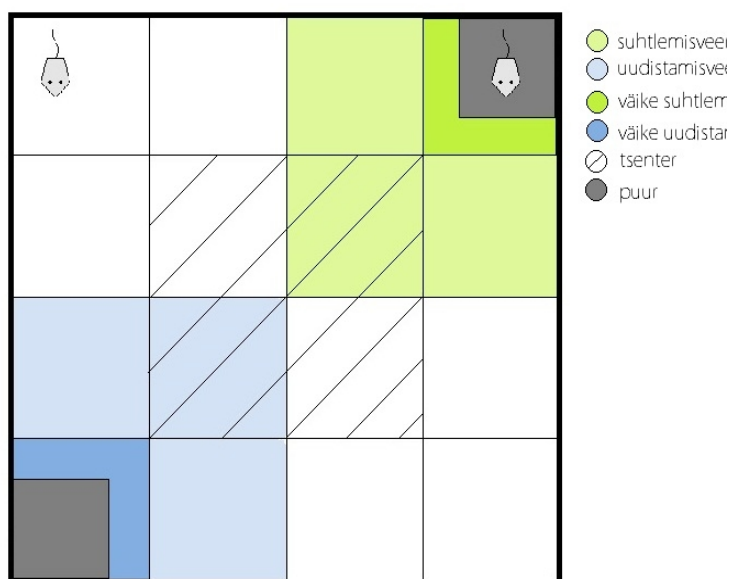
### ***Stressist põhjustatud hüpertermia (SPH)***

Stressist põhjustatud hüpertermia on keha süvatemperatuuri tõus vastuseks stressile ja ärevusele (Vinkers et al., 2008). Antud uurimuses kasutati selleks rottide rektaaltemperatuuri mõõtmist enne ja pärast kroonilise sotsiaalse stressi režiimi. Mõlema mõõtmise puhul viidi loomad eraldi ruumi. Seejärel sisestati loomade pära kusse 5 cm sügavusele libestatud termomeetrisond (YSI 400) ning 1 minuti

möödudes märgiti üles antud näit (HB101, Panlab, Harvard Apparatus). Loomad asetati seejärel tagasi kodupuuri, kuid jäeti katseruumi. 15 minutit pärast esimest mõõtmist viidi läbi teine mõõtmine. Kui esimene mõõtmine viitas looma kehatemperatuuri baastasemele, siis teine mõõtmine määras temperatuuri stressiolukorras (stressoriks oli esialgne mõõtmine). Peale kahte mõõtmist viidi loomad tagasi koduruumi.

### ***Sotsiaalse eelistuse test***

Sotsiaalse eelistuse testimiseks kasutati modifitseeritud versiooni Bertoni jt katsest (Berton et al, 2006). Katseloom veetis 10 minutit 98 x 98cm suuruses mustade seinte (kõrgus 40 cm) ja musta põrandaga kastis, mille ühes nurgas oli väike puur- roti jaoks uudne stiimul- ning vastasnurgas sarnane puur, mille sees oli tundmatu rott. Kasti põrand oli jaotatud mõttelisteks piirkondadeks: suhtlusveerand ehk 1/4 kastist, mis ümbritses rotiga puuri; uudistamisveerand ehk 1/4 kastist, mis ümbritses tühja puuri; tsenter ehk kasti keskosa; väiksem suhtlusala ehk rotiga puuri lähiümbrus ja väiksem uudistamisala ehk tühja puuri lähiala (Joonis 1). Test salvestati digitaalselt ning skooriti kasutades automaatset katseloomade jälgimissüsteemi EthoVision XT8 (Noldus Information Technology, Holland). Stopperiga mõõdeti ka aktiivset sotsiaalset aega.



*Joonis 1: Sotsiaalse eelistuse katseaparatuuri plaan.*

***0-puuri test***

0-puuri test on klassikalise ärevuse mõõdik (Braun et al., 2011), mille näol on tegu maapinnast kõrgemale tõstetud sõõrikujulise tasapinnaga, mis on jaotatud neljaks osaks. Esimene ja kolmas veerand on ümbritsetud seintega (suletud alad), teise ja neljanda veerandi puhul seinad puuduvad (avatud alad). Mida rohkem aktiivsust näitab loom üles seoses avatud osaga, seda madalamaks loetakse ta stressitase (Braun, Skelton, Vorhees & Williams, 2011). Antud katses kasutati 105 cm läbimõõduga null-puuri, mis oli maapinnast 72 cm kõrgusel. Sõõri laius oli 10 cm ning seinte kõrgus 28 cm. Iga rott läbis testi ühe korra, mille ajal viibis ta null-puuris 10 minutit. Algselt asetati loom avatud alasse. Lisaks olid mõlemad avatud osad jagatud joonte abil kolmeks võrdseks osaks, mille ületamist katses jälgiti.

***Avarvälja test***

Avarvälja test on teine paljukasutatud ärevuse mõõdik (Prut & Belzung, 2003). Antud katses oli tegu musta põrand ja hallide seintega kastiga, mille mõõtmed olid 78 x 78cm ning seina kõrgus 34 cm. Kasti põrand oli jaotatud mõttelisteks osadeks: tsenter, seinte lähedane ala ja nurgad. Katse alguses asetati rott tsentrisse. Kasutades automaatset katseloomade jälgimissüsteemi EthoVision XT8 (Noldus Information Technology, Holland) määrati looma liikusaktiivsus antud alades. Iga rott viibis avarväljal 10 minutit.

**Andmetöötlus**

Andmetöötlus viidi läbi kasutades andmetöötlusprogrammi SPSS Statistics 20. Keskmiste võrdlemiseks kasutati kahefaktorilist ja kordusmõõtmisega ANOVAt, *post hoc* testina Fisheri LSD testi ning korrelatsiooni uurimiseks Pearsoni korrelatsioonikordajat.

## Tulemused

### *Uudistamisaktiivsus*

Loomad jagati teise päeva uudistamisaktiivsuse alusel kolme rühma: 20 kõrgeima aktiivsusega looma palju-uudistavate (HE) loomade gruppi, 20 madalaima aktiivsusega looma väheuudistavate (LE) loomade gruppi ning ülejäänud 24 keskmise aktiivsusega looma keskmise uudistamisaktiivsusega (ME) loomade gruppi. ANOVA põhjal erinesid grupid teineteisest statistiliselt olulisel määral ( $F(2,61)=296,3$ ,  $p<0,005$ ) ning LSD *post hoc* test kinnitas, et kõik grupid erinesid üksteisest statistiliselt olulisel määral (LE  $0,0\pm0,0$  vs ME  $101,9\pm39,8$  vs HE  $212,7\pm23,1$ ,  $p<0,001$ ). Esimese ja teise päeva uudistamisaktiivsuse vahel oli tugev positiivne korrelatsioon  $r=0,78$ ,  $p<0,001$ .

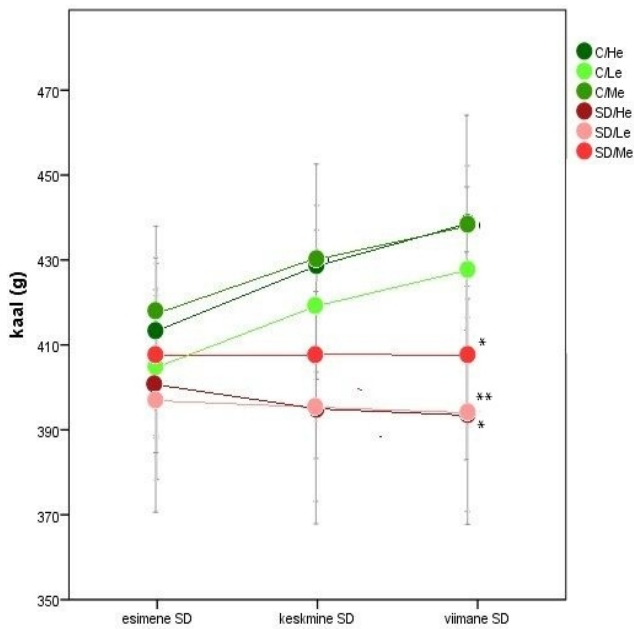
### *Muutused kaalus*

Läbi katse käigu muutus katseloomade kaal märgatavalt. Kui katse alguses ei olnud gruppide vahelised kaalude erinevused statistiliselt olulised, siis stressirežiimi lõpuks olid erinevused katseloomade kaaludes muutunud ka statistiliselt oluliseks ( $F(2,58)=4,3$ ,  $p<0,005$ ). LSD *post hoc* testi alusel erinesid oluliselt kõigi stressigruppide kaalud nende kontrollgruppide kaaludest, olles märgatavalt madalamad (Joonis 2).

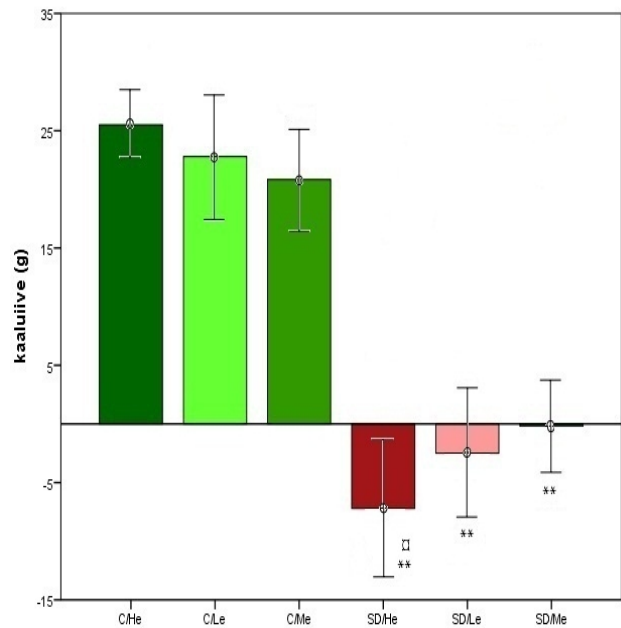
Kaalumuutuste mõõtmise iseloomustamiseks arvutati välja loomade kehakaalu muutus ehk kaaluiive. Joonis 3 kujutab kaaluiivet sõltuvalt uudistamis- ja stressigrupist. Sotsiaalse stressi režiimi läbinud rottide kaaluiive oli tunduvalt madalam kui kontrollloomadel. Antud erinevus oli ANOVA alusel ka statistiliselt oluline ( $F(1,58)=209,1$ ,  $p<0,001$ ). Kontrollgrupi keskmine kaaluiive oli  $22,91\pm6,79$  g, sotsiaalse stressi läbinud loomadel aga  $-3,09\pm8,07$  g ( $p<0,001$ ). Uudistamise peaepekt puudus.

Uurides uudistamise ja stressi interaktsiooni selgus, et see oli statistiliselt oluline ( $F(2,58)=3,6$ ,  $p<0,05$ ). Fisheri LSD *post hoc* test näitas, et stressigruppide lõikes olid olulised erinevused palju-uudistavate ja keskmise uudistamisaktiivsusega gruppide vahel ( $-7,2\pm8,73$  g vs  $-0,17\pm6,45$  g,  $p<0,05$ ). Lisaks ilmnes, et stressigruppide kaaluiibed olid vastavate kontrollgruppide tulemustest tunduvalt madalamad. Seda kinnitas ka Fisheri LSD *post hoc* test, mille alusel ilmnesid statistiliselt olulised erinevused SD/HE ja C/HE loomade vahel ( $-7,2\pm8,73$  g vs  $25,5\pm4,3$ g,  $p<0,005$ ) ning SD/LE ja C/LE loomade vahel ( $-2,5\pm8,17$  g vs  $22,8\pm7,91$  g,  $p<0,005$ ). Ka keskmise uudistamisaktiivsusega loomade

puhul erinesid stressigrupi ja kontrollgrupi tulemused statistiliselt oluliselt ( $-0,17 \pm 6,64$  g vs  $20,83 \pm 7,27$  g,  $p < 0,005$ ). Erinevused SD/HE ja SD/LE grupi vahel ei olnud statistiliselt olulised. Samas ilmnesid statistiliselt olulised erinevused SD/HE ja SD/ME gruppide vahel ( $-7,2 \pm 8,73$  g vs  $-0,17 \pm 6,5$ ,  $p < 0,005$ ) (Joonis 3)



Joonis 2: Kaalu muutused stressirežiimi jooksul. \*\*  $p < 0,005$ , \*  $p < 0,05$  vs kontrollgrupp.

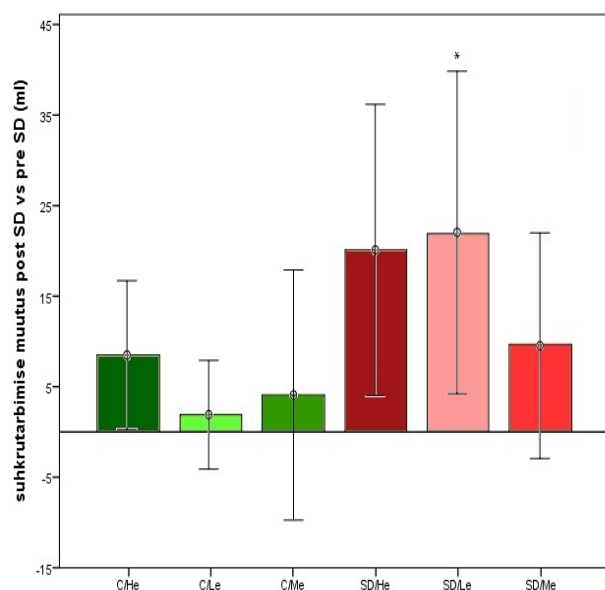


Joonis 3: Kaaluüve (g) katsegruppide lõikes. \*\*  $p < 0,005$  vs kontrollgrupp, □  $p < 0,005$  vs SD/ME

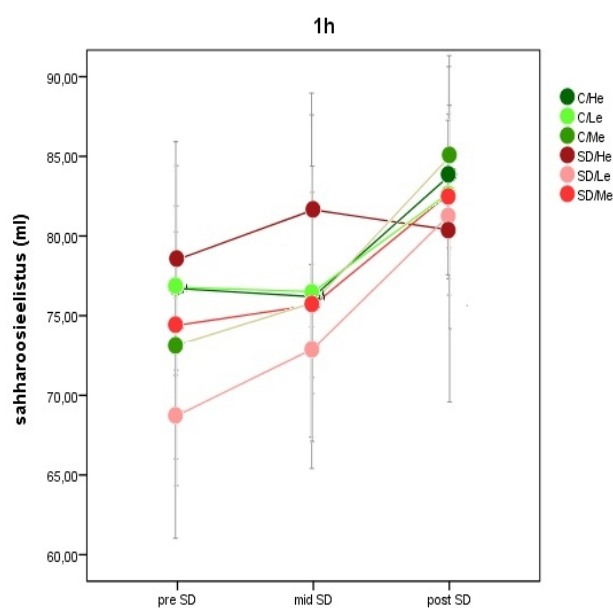
## Sahharoosi-eelistus

Uurides sahharoosi tarbimise muutust stressirežiimi jooksul, ilmnes, et kui 1h mõõtmise puhul ei esinenud gruppide vahel olulisi erinevusi, siis 10h mõõtmise puhul ilmnes stressi peamõju ( $F(1,58)=6,6$ ,  $p < 0,05$ ) (Joonis 4). Kui kontroll-loomade sahharoositarbimine tõusis stressirežiimi jooksul keskmiselt  $4,8 \pm 15,3$  ml, siis stressigrupi rottide sahharoositarbimine tõusis oluliselt rohkem,  $16,8 \pm 22,2$  ml ( $p < 0,05$ ). LSD *post hoc* testi alusel esinesid statistiliselt olulised erinevused C/LE ja SD/LE grupi vahel ( $1,9 \pm 8,4$  ml vs  $21,9 \pm 24,9$  ml,  $p < 0,05$ ) (Joonis 4). Erinevused SD/LE ja SD/HE gruppide vahel ei olnud statistiliselt olulised, samuti ei saavutanud olulisuse taset SD/HE ja C/HE grupi vahelised erinevused.

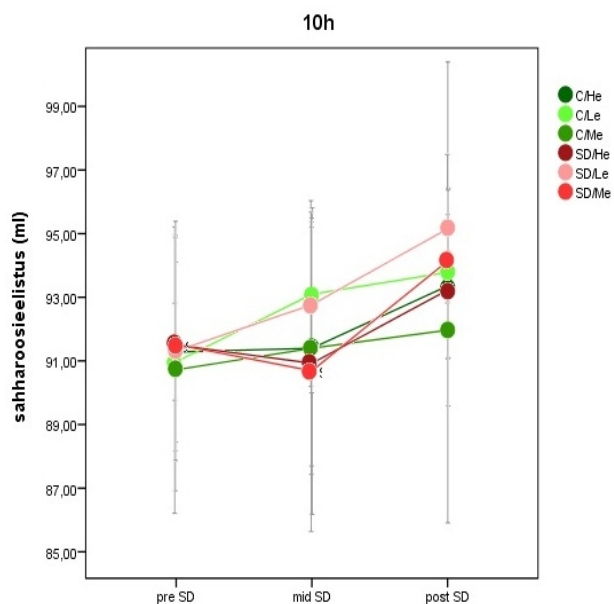
Joonistel 5 ja 6 on näha, et katse jooksul toimus loomade hulgas sahharoosi-eelistuse tõus nii 1h mõõtmise (Joonis 5) kui 10h mõõtmise suhtes (Joonis 6). ANOVA testist selgus, et mõlemal juhul oli kordusmõõtmise efekt ehk sahharoosi-eelistuse suurenemine statistiliselt oluline (esimese mõõtmise puhul  $F(2,116)=13,25$ ,  $p<0,005$ ; teise mõõtmise puhul  $F(2,116)=8,8$ ,  $p<0,001$ ). Samas ei ilmnunud kummalgi juhul ei uudistamise või stressi peamõju ega uudistamise ja stressi interaktsiooni statistilist olulisust.



Joonis 4: 10h mõõtmise suhkrutarbimise muutus (ml) stressirežiimi jooksul katsegruppide lõikes. \*  $p<0.05$  vs kontrollgrupp.



Joonis 5: Sahharoosieelistuse (ml) 1h mõõtmiste muutused stressirežiimi jooksul.



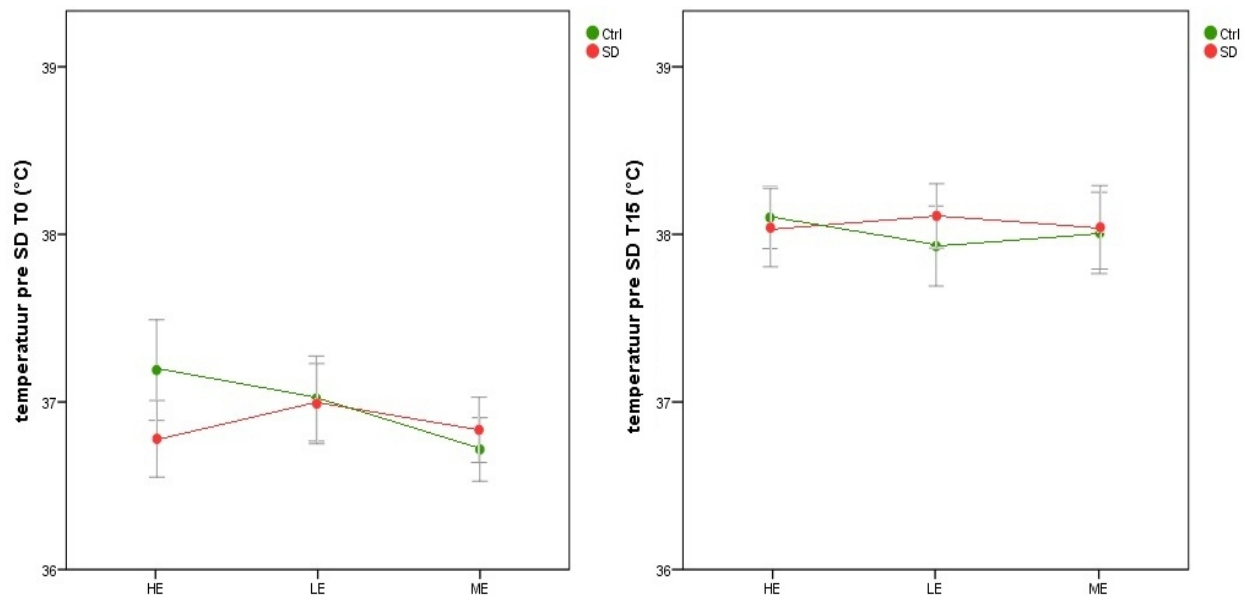
Joonis 6: Sahharoosieelistuse (ml) 10h mõõtmiste muutused stressirežiimi jooksul.

***SPH***

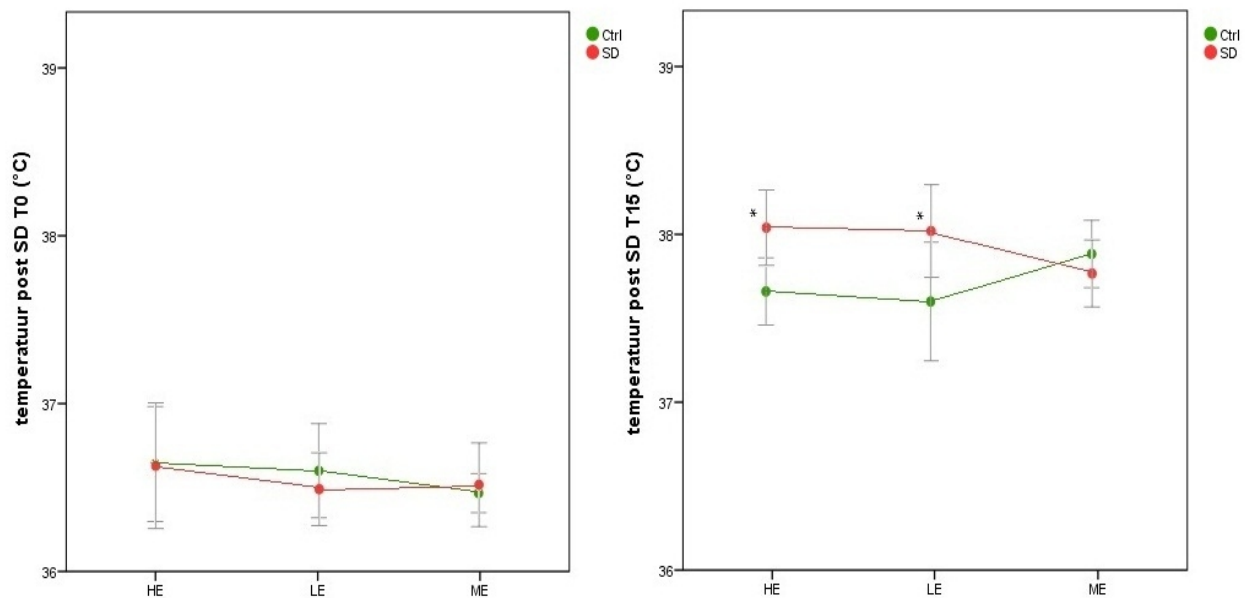
Rottide süvatemperatuurimuutust jälgiti kahel alusel: temperatuuri muutus esimesel katsekorral enne sotsiaalse stressi režiimi ja temperatuuri muutus teisel katsekorral pärast sotsiaalse stressi režiimi.

Esimese, enne sotsiaalse stressi režiimi läbi viidud katse puhul toimus loomade kehatemperatuuri tõus, mis oli ka statistiliselt oluline ( $F(1,58)=536,0$ ,  $p<0,001$ ) (Joonis 7). Kui katse alguses oli loomade keskmine kehatemperatuur  $36,9\pm0,4^{\circ}\text{C}$ , siis vastuseks akuutsele stressile tõusis loomade temperatuur katse lõpuks  $38,0\pm0,3^{\circ}\text{C}$ -ni ( $p<0,001$ ). Samas ei esinenud uudistamise peamõju ega uudistamise ja stressi interaktsiooni mõju.

Teine katse (Joonis 8), mis viidi läbi pärast sotsiaalse stressi režiimi, näitas sarnast üldefekti, kus loomade kehatemperatuur tõusis märgatavalt vastuseks akuutsele stressile ( $F(1,58)=702,7$ ,  $p<0,001$ ) (Joonis 8). Antud testikorra puhul muutus rottide kehatemperatuur katse-eelsest keskmisest  $36,6\pm0,4^{\circ}\text{C}$ -st akuutse stressi mõjul katse-järgse  $37,8\pm0,4^{\circ}\text{C}$ -ni. Antud juhul ilmnes ka stressigrupi peamõju ( $F(1,58)=6,9$ ,  $p<0,05$ ) ja uudistamise ja stressi interaktsiooni mõju ( $F(2,58)=5,2$ ,  $p<0,05$ ). Kui kontrollgrupi temperatuur tõusis  $36,6\pm0,4^{\circ}\text{C}$   $37,7\pm0,4^{\circ}\text{C}$ -ni, siis stressigrupi puhul oli stressist tingitud temperatuuri tõus suurem, ulatudes  $36,5\pm0,4^{\circ}\text{C}$ -st  $37,9\pm0,4^{\circ}\text{C}$ -ni ( $p<0,05$ ). ANOVA põhjal sai välja tuua teise mõõtmise puhul uudistamise ja stressi interaktsiooni mõju ( $F(2,58)=4,0$ ,  $p<0,05$ ). *Post hoc* testidest selgus, et teise mõõtmise puhul oli SD/HE grupi keskmine temperatuur tunduvalt kõrgem kui C/HE grupil ( $38,0\pm0,3^{\circ}\text{C}$  vs  $37,7\pm0,3^{\circ}\text{C}$ ,  $p<0,05$ ). Sarnane erinevus ilmnes ka SD/LE ja C/LE gruppide vahel ( $38,0\pm0,4^{\circ}\text{C}$  vs  $37,6\pm0,5^{\circ}\text{C}$ ,  $p<0,05$ ) (Joonis 8).



Joonis 7: Stressirežiimile eelnenud kehatemperatuuri muutused vastuseks stressorile. T0=baastase, T15=15min pärast stressori esinemist.



Joonis 8: Stressirežiimile järgnenud kehatemperatuuri muutused vastuseks stressorile. T0=baastase, T15=15min pärast stressori esinemist. \*  $p < 0.05$  vs kontrollgrupp.



### ***Sotsiaalse eelistuse test***

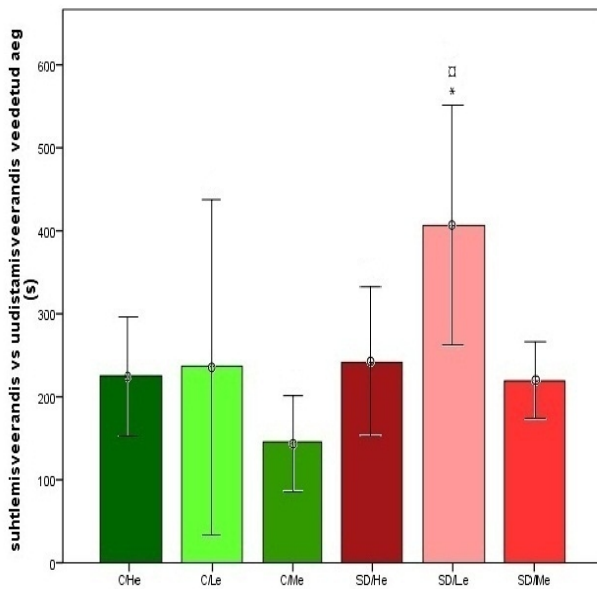
Sotsiaalse eelistuse testi tulemuste interpreteerimiseks vaadeldi sotsiaalset eelistust puuriveerandite lõikes (aeg suhtlusveerandis – aeg uudistamisveerandis), lähemat sotsiaalset eelistust (aeg väikses suhtlusalas – aeg väikses uudistamisalas) ja aega aktiivses suhtluses.

Sotsiaalse eelistuse analüüs puuriveerandite lõikes näitas, et esines nii uudistamise ( $F(2,58)=3,7$ ,  $p<0,05$ ) kui stressi ( $F(1,58)=4,1$ ,  $p<0,05$ ) peamõju. Stressigrupi loomad näitasid välja oluliselt tugevamat sotsiaalset eelistust, veetes enam aega suhtlusveerandis ( $284,62\pm166,57$  s vs  $199,03\pm186,31$ s,  $p<0,05$ ). Fisheri LSD *post hoc* testi alusel erinesid uudistamisgruppide lõikes omavahel LE ja ME grupid, tuues välja madala uudistamisaktiivsusega loomade suurema sotsiaalse eelistuse ( $321,63\pm268,9$  s vs  $182,33\pm93,63$  s,  $p<0,05$ ). Uudistamise ja stressi interaktsiooni mõjud ei olnud ANOVA põhjal olulised. Samas esines puuriveerandite lõikes sotsiaalse eelistuse peaeft ( $F(5,58)=2,7$ ,  $p<0,05$ ). LSD *post hoc* testi alusel oli SD/LE grupi laiem sotsiaalne eelistus oluliselt kõrgem nii C/LE grupi ( $406,4\pm214,85$  s vs  $236,86\pm300,86$  s,  $p<0,05$ ), kui SD/HE grupi ( $406,4\pm214,85$  s vs  $241,5\pm133,48$  s,  $p<0,05$ ) tulemustest (Joonis 9). SD/HE ja C/HE gruppide vahel statistiliselt olulised erinevused puudusid.

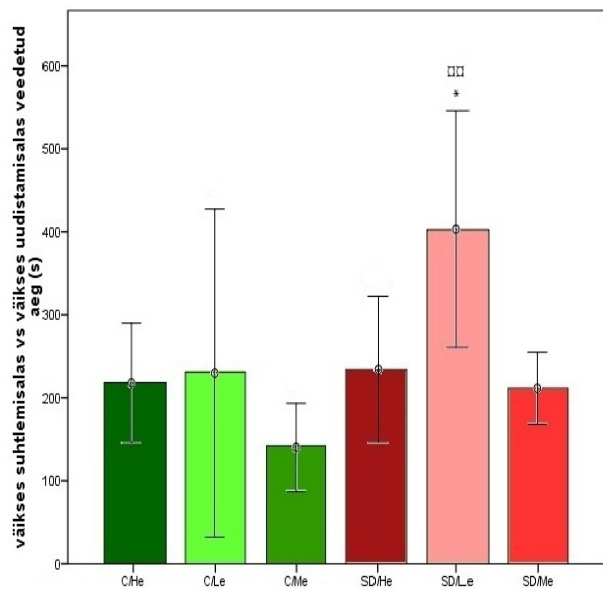
Sarnased tulemused ilmnesid ka lähema sotsiaalse eelistuse puhul. Ka sel juhul olid olulised uudistamise ( $F(2,58) = 6,3$   $p < 0,005$ ) ja stressi ( $F(1,58)=4,7$ ,  $p<0,05$ ) peamõjud. Stressigrupi loomad näitasid üles suuremat väikse suhtlusala eelistust kui kontroll-loomad ( $383,53\pm105,93$  s vs  $331,13\pm102,97$  s,  $p<0,05$ ). Uudistamiskäitumise osas eraldus Fisheri LSD *post hoc* testi alusel LE grupp tugevalt HE grupist ( $418,42\pm150,06$  s vs  $346,18 \pm 76,2$  s,  $p<0,05$ ) ja ME grupist ( $418,42\pm150,06$  s vs  $315,72\pm52,59$  s,  $p<0,005$ ), olles tunduvalt kõrgema sotsiaalse eelistusega. Ilmnes ka sotsiaalse eelistuse üldefekt ( $F(5,58)=2,9$ ,  $p<0,05$ ), mis tähendab, et väikest suhtlusala eelistati väiksele uudistamisalale. Fisheri LSD *post hoc* testi abil leiti, et SD/LE grupi loomade sotsiaalne eelitus erineb ka siin oluliselt C/LE ( $402,46\pm212,19$  s vs  $230,88\pm294,06$  s,  $p<0,05$ ) ja SD/HE grupi ( $402,46\pm212,19$  s vs  $233,94\pm131,15$  s,  $p<0,005$ ) loomade eelistusest (Joonis 10). Ka lähema sotsiaalse eelistamise puhul ei erinenud SD/HE oma kontrollgrupist statistiliselt olulisel määral.

Aktiivses suhtluses veedetud aja võrdlus näitab uudistamise peamõju ( $F(5,58)=5,8$ ,  $p<0,005$ ). LSD *post hoc* testi alusel erinesid teineteisest oluliselt LE ja HE grupid ( $15,9\pm9,7$  s vs  $29,7\pm1,1$  s,  $p<0,005$ ), mis näitab, et väheuudistavad loomad näitasid üles vähem aktiivset suhtlust. Lähemal analüüsil selgus,

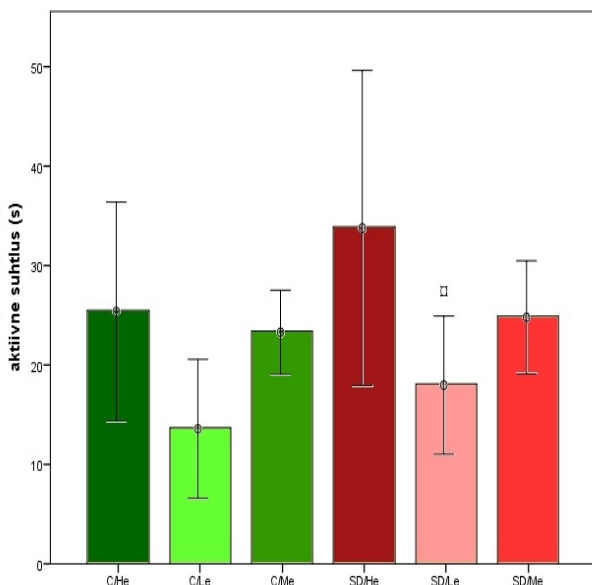
et olulised erinevused ilmnisid ka SD/LE ja SD/HE gruppide vahel. Nimelt veetsid väheuudistava stressigrupi loomad märkimisväärselt vähem aega aktiivselt suheldes ( $18,1 \pm 9,7$  s vs  $22,9 \pm 22,1$  s,  $p < 0,05$ ) (Joonis 11). Ei SD/LE ega SD/HE grupi tulemused ei erinenud olulisel määral oma kontrollgrupi tulemustest.



Joonis 9: Laiem sotsiaalne eelistus (suhlemisveerandis veedetud aeg vs uudistamisveerandis veedetud aeg (s) katsegruppide lõikes. \*  $p < 0,05$  vs kontrollgrupp, □  $p < 0,05$  vs SD/HE grupp.



Joonis 10: Lähem sotsiaalne eelistus (väikses suhtlemisalas veedetud aeg vs väikses uudistamisalas veedetud aeg) (s) katsegruppide lõikes. \*  $p < 0,05$  vs kontrollgrupp, □□  $p < 0,005$  vs SD/HE grupp.



Joonis 11: Aktiivne suhtlus (s) katsegruppide lõikes. □  $p < 0,05$  vs SD/HE grupp.

**0-puur**

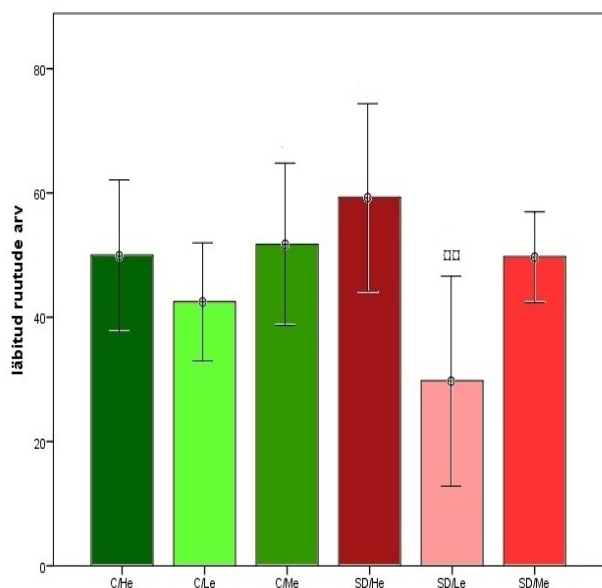
0-puuri tulemusi analüüsiti lähtuvalt avatud alas ületatud joonte (edaspidi ruutude) arvust, avatud ossa sisenemiste hulgast, avatud osas tõusude arvust, avatud ossa sisenemise latentsist ja suletud ossa sisenemise latentsist.

Avatud alas läbitud ruutude arvu puhul ilmnes uudistamiskäitumise peamõju ( $F(2,58)=5,1$ ,  $p<0,05$ ). Jällegi eristus LE grupp, mille keskmine tulemus oli Fisheri LSD *post hoc* testi alusel oluliselt väiksem kui HE grupil ( $36,15\pm20,89$  ruutu vs  $54,65\pm20,45$  ruutu,  $p<0,05$ ) ja ME grupil ( $36,15\pm20,89$  ruutu vs  $50,75\pm17,35$  ruutu,  $p<0,05$ ). Stressi peamõju ning uudistamise ja stressi interaktsiooni mõju ei ilmnenud. Fisheri LSD *post hoc* test kinnitas erinevusi SD/LE ja SD/HE gruppide vahel ( $29,8\pm25,13$  ruutu vs  $59,3\pm22,4$  ruutu,  $p<0,005$ ), kus väheuudistava stressigrupi loomade poolt läbitud keskmine ruutude arv oli oluliselt väiksem kui palju-uudistavatel loomadel (Joonis 12). Ei SD/LE ega SD/HE tulemused ei erinenud statistiliselt oma kontrollgrupi tulemustest.

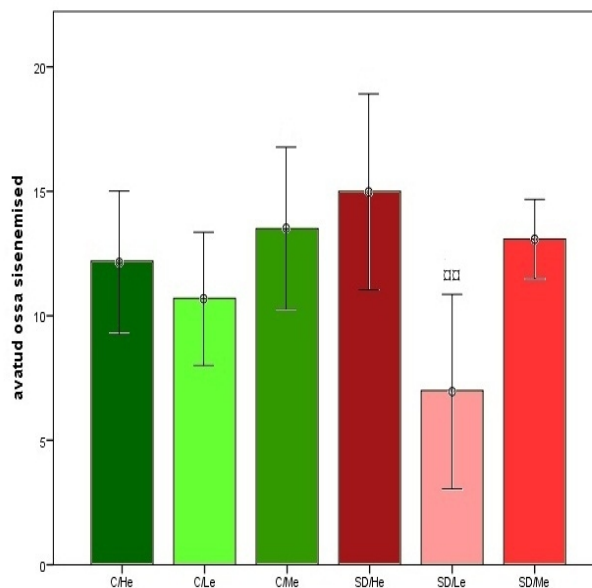
Avatud ossa sisenemiste osas leidis samuti uudistamise peamõju ( $F(2,58)=6,4$ ,  $p<0,05$ ). Fisheri LSD *post hoc* testi alusel leidsid statistiliselt olulised erinevused LE ja HE ( $8,85\pm5,2$  vs  $13,6\pm5,19$ ,  $p<0,05$ ) ning LE ja ME ( $8,85\pm5,2$  vs  $13,29\pm4,2$ ,  $p<0,05$ ) gruppide vahel. Stressi peamõju ja uudistamise ning stressi interaktsiooni mõju puudusid. Jooniselt 13 on näha, et SD/LE grupp eristub tunduvalt teistest gruppidest, sooritades katse jooksul märgatavalt vähem sisenemisi avatud alasse. Fisheri LSD *post hoc* testi alusel olid erinevused statistiliselt olulised SD/LE ja SD/HE grupi ( $7\pm5,8$  vs  $15\pm5,6$ ,  $p<0,005$ ) vahel (Joonis 13). SD/LE ega SD/HE tulemus ei erinenud statistiliselt vastava kontrollgrupi tulemustest.

Tõusude osas on näha, et palju-uudistavate loomade tõusude arv avatud osas oli tunduvalt kõrgem kui teistel gruppidel (Joonis 14). Uudistamise peamõju kinnitas ka ANOVA ( $F(2,58)=4,2$ , ( $p<0,05$ )) ning LSD *post hoc* testi alusel osutusid tõepoolest statistiliselt oluliseks erinevused just HE ja LE gruppide ( $6,3\pm5,52$  vs  $2,65\pm3,1$ ,  $p<0,05$ ) ning HE ja ME gruppide ( $6,3\pm5,52$  vs  $3,13\pm3,94$ ,  $p<0,05$ ) vahel. Lisaks näitas edasine LSD *post hoc* analüüs, et SD/HE grupi kõrge tulemus erines statistiliselt oluliselt SD/LE grupi tulemustest ( $7,0\pm5,7$  vs  $2,9\pm3,9$ ,  $p<0,05$ ) (Joonis 14). Nii SD/LE kui SD/HE puhul puudusid statistiliselt olulised erinevused vastava kontrollgrupiga. Stressi peamõju ja uudistamise ning stressi interaktsiooni mõju puudus.

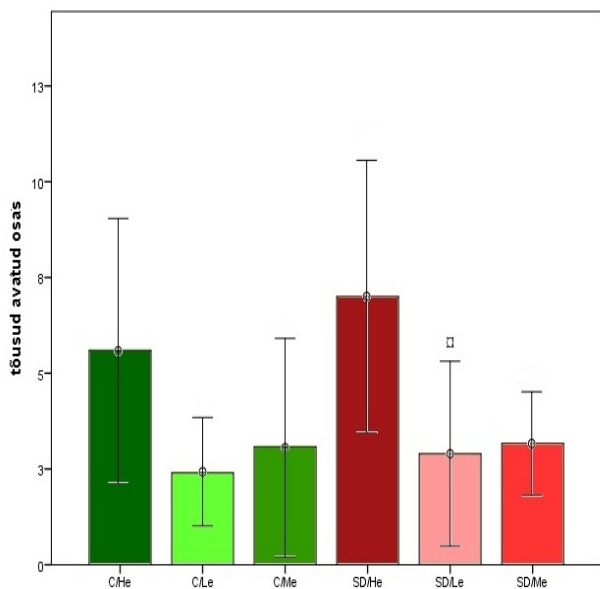
Avatud ossa sisenemise latentsi puhul esines nii uudistamise ( $F(2,58)=9,4$ ,  $p<0,001$ ) kui stressi ( $F(1,58)=8,1$ ,  $p<0,05$ ) peamõju. Uudistamisgruppide puhul esinesid LSD *post hoc* testi alusel statistiliselt olulised erinevused LE ja HE gruppide vahel ( $200,85\pm186,8$  s vs  $78,9\pm72,6$  s,  $p<0,001$ ). ME grupist ei erinenud ei LE ega HE grupp. Stressi alusel olid stressigrupi tulemused oluliselt kõrgemad kontrollgrupi omadest ( $153,09\pm160,3$  s vs  $85,1\pm83,1$  s,  $p<0,05$ ). Esines ka uudistamise ja stressi interaktsiooni mõju. LSD *post hoc* testi põhjal erinesid SD/LE grupist oluliselt C/LE ( $321,1\pm32,1$  s vs  $80,6\pm32,1$  s,  $p<0,001$ ) ja SD/HE ( $321,1\pm32,1$  s vs  $32,1\pm7,1$ ,  $p<0,001$ ) grupid (Joonis 15). SD/HE grupi tulemused ei erinenud olulisel määral tema kontrollgrupi tulemustest. Suletud ossa sisenemise latentsi puhul esines uudistamise peamõju ( $F(2,58)=4,5$ ,  $p<0,005$ ), kuid stressi peamõju puudus. LSD *post hoc* testi alusel oli LE loomade suletud alasse sisenemise latents oluliselt kõrgem kui HE ( $94,7\pm105,9$  s vs  $45,4\pm52,5$  s,  $p<0,05$ ) ja ME ( $94,7\pm105,9$  s vs  $39,7\pm23,3$  s,  $p<0,05$ ) gruppide loomadel. Lisaks eristusid *post hoc* testi alusel SD/LE ja tema kontrollgrupi ( $134,5\pm131,8$  s vs  $54,9\pm52,5$  s,  $p<0,05$ ) ning SD/HE grupi ( $134,5\pm131,8$  s vs  $38,3\pm17,9$  s,  $p<0,05$ ) tulemused.



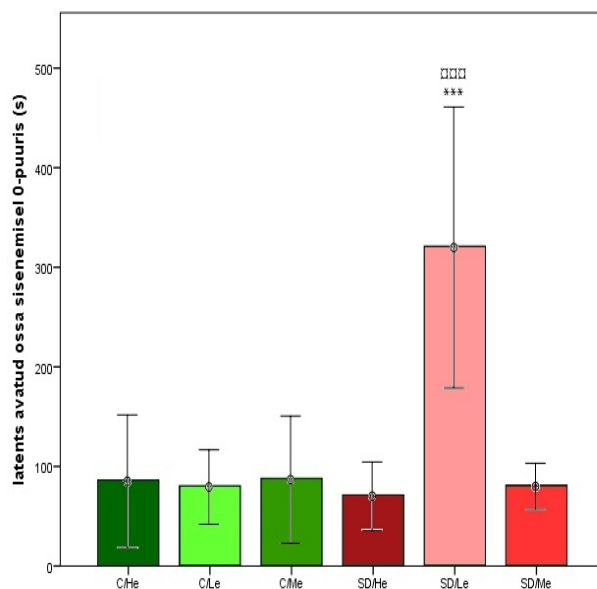
Joonis 12: 0-puuri avatud osas läbitud ruutude arv katsegruppide lõikes. \*\*  $p<0,005$  vs SD/HE grupp.



Joonis 13: 0-puuri avatud ossa sisenemiste arv katsegruppide lõikes. \*\*  $p<0,005$  vs SD/HE grupp.



Joonis 14: 0-puuri avatud osas sooritatud tõusude arv. □  $p < 0.05$  vs SD/HE grupp.



Joonis 15: 0-puuri avatud ossa sisenemise latents (s) katsegruppide lõikes. \*\*\*  $p < 0.001$  vs kontrollgrupp. □□□  $p < 0.001$  vs SD/HE grupp.

## Avarväli

Avarvälja näitajatest võeti vaatluse alla kolm põhilist ärevuse indikaatorit: liigutud distants, seinte ääres veedetud aeg ja tsentris veedetud aeg. Liigutud distantsi erinevusi loomade vahel uuriti nii üldise distantsi kui ka iga minuti jooksul liigutud distantsi suhtes.

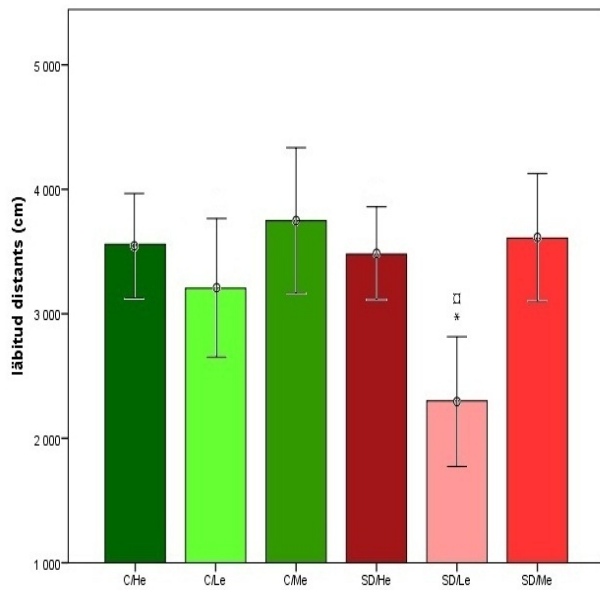
Liigutud distantsi puhul selgub ANOVA põhjal, et uudistamise ja stressi interaktsiooni mõju ei esinenud. Lisaks ei esinenud ka stressi peamõju. Küll aga ilmesid statistiliselt olulised erinevused uudistamisgruppide vahel ( $F(2,58)=3,0$ ,  $p < 0,05$ ). Fisheri LSD *post hoc* test näitas statistiliselt olulist erinevust LE ja HE gruppide vahel ( $2752,89 \pm 1080,75$  cm vs  $3518,42 \pm 720,6$  cm,  $p < 0,05$ ) ja LE ja ME gruppide vahel ( $2752,9 \pm 1080,8$  cm vs  $3677,5 \pm 1128,7$  cm,  $p < 0,05$ ), aga mitte HE ja ME gruppide vahel. See tähendab, et väheuudistavad loomad liikusid avarväljal ringi oluliselt vähem kui keskmise ja kõrge uudistamisaktiivsusega loomad. Lisaks saab LSD *post hoc* testi alusel välja tuua, et SD/LE grupi loomade aktiivsus avarväljal erines nii C/LE kui SD/HE tulemustest, olles oluliselt väiksem (Joonis 16). Kui väheuudistavad stressigrupi loomad liikusid avarvälja testis vaid  $2300,3 \pm 968,79$  cm ja palju-

uudistavad stressiloomad  $3478,4 \pm 694,4$  cm ( $p < 0,05$ ), siis väheuudistavad kontroll-loomad liikusid antud testis  $3205,5 \pm 1034,5$  cm ( $p < 0,05$ ) (Joonis 16). SD/HE ja C/HE tulemused üksteisest statistiliselt ei erinenud.

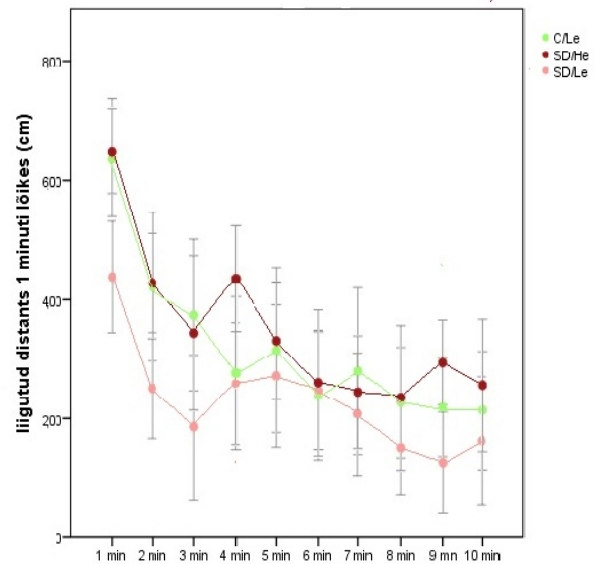
Vaadeldes iga katseminutit eraldi, selgub, et loomade poolt liigutud distantis esineb teatavaid erinevusi stressigruppide lõikes, mis ANOVA põhjal on ka statistiliselt olulised ( $F(9,522)=2,1$ ,  $p < 0,001$ ). LSD *post hoc* testi alusel esinesid statistiliselt olulised erinevused LE/SD ja LE/C vahel ( $p < 0,05$ ), samuti LE/SD ja HE/SD ( $p < 0,05$ ) vahel, kus väheuudistava stressigrupi loomad liiguvad katse alguses teiste gruppidega võrreldes ringi tunduvalt vähem, samas kui katse keskosas tulemused ühtlustuvad. Katse viimases kolmandikus näitavad väheuudistava stressigrupi loomad jällegi üles märgatavalt madalamat aktiivsust (Joonis 17). HE/SD ja tema kontrollgrupi vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei ilmnenud.

Seinte ääres veedetud aja puhul ei esinenud ANOVA põhjal stressi peamõju ega uudistamise ja stressi interaktsiooni mõju. Samas ilmnes ka siin uudistamise peamõju  $F(2,58)=9,3$ ,  $p < 0,001$ . Fisheri LSD *post hoc* testi alusel erines LE grupp oluliselt HE grupist ( $474,4 \pm 91,8$  s vs  $368,3 \pm 92,0$  s,  $p < 0,001$ ) ja ka ME grupist ( $474,4 \pm 91,8$  s vs  $384,7 \pm 73,4$  s,  $p < 0,005$ ). Mõlemal juhul veetsid väheuudistavad loomad seinte ääres rohkem aega kui teiste uudistamisfenotüüpidega loomad. Lisaks erinesid *post hoc* testi alusel SD/LE grupi tulemused SD/HE grupi omadest ( $498,8 \pm 104,7$  s vs  $378,8 \pm 89,8$  s,  $p < 0,05$ ). (Joonis 18). SD/LE ja C/LE tulemused omavahel statistiliselt ei erinenud, samuti ei erinenud omavahel SD/HE ja C/HE tulemused.

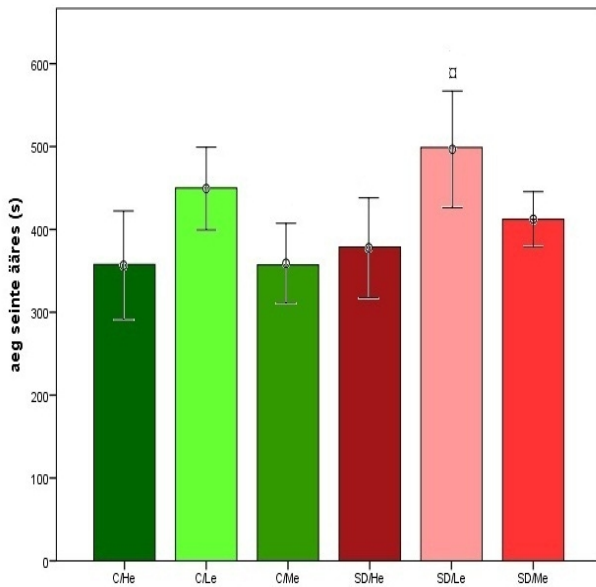
Tsentris veedetud aja puhul ei esinenud katseloomade vahel statistiliselt olulisi erinevusi.



Joonis 16: Avarväljal läbitud distants (cm) katsegruppide lõikes. \*  $p < 0.05$  vs kontrollgrupp, □  $p < 0.05$  vs SD/HE grupp.



Joonis 17: Avarväljal läbitud distants 1 minutilistes ajalõigetes. Joonise selguse huvides on kujutatud vaid eelpool raporteeritud katsegruppide tulemused. SD/LE vs C/LE  $p < 0,05$ . SD/LE vs SD/HE  $p < 0,05$ .



Joonis 18: Avarväljal seinte ääres veedetud aeg (s) katsegruppide lõikes. □  $p < 0.05$  vs SD/HE grupp.

## Arutelu

### *Kaal*

Mitmed varasemad uurimused on välja toonud seose stressi ja kehakaalu muutuste vahel (Matrov et al., 2011; Kanarik et al., 2011; Faraday, 2002). On leitud, et mida kõrgemas stressis on loom, seda väiksem on ta kaalutõus (Matrov et al., 2011; Kanarik et al., 2011; Faraday, 2002). Sarnane efekt esines ka käesolevas töös. Lisaks ilmnes, et stressigrupi palju-uudistavate rottide kehakaal tõusis märgatavalt vähem kui tema kontrollgrupil, mis annab märku, stressi tugevast mõjust palju-uudistavatele rottidele. Ka vähe- ja keskmise uudistamisaktiivsusega loomade puhul stressigrupi keskmine kaal langes, samas kui kontrollgrupi kaal näitas üles olulist tõusu. Ka see on indikaator, et stress mõjutab madala ja keskmise uudistamisaktiivsusega loomi olulisel määral. Vähe- ja palju-uudistava stressigrupi loomade vahel ei esinenud olulisi erinevusi, mistõttu ei saa öelda, et kehakaalu muutuste alusel esineb palju- ja vähe-uudistavate loomade stressitundlikkuses erinevusi. Küll aga oli palju-uudistavate stressiloomade kaaluiive oluliselt väiksem kui keskmise uudistamisaktiivsusega stressiloomadel. See tähendab, et hüpotees 1 ei leidnud kinnitust, ning teatav kõrgeenenud tundlikkus kroonilise sotsiaalse stressile esines hoopis palju-uudistavate loomade puhul.

### *Sahharoosi-eelistus*

Seost stressi ja vähenenud sahharoosi-eelistuse vahel on näidanud mitmed varasemad uurimused (Matrov et al., 2011; Calvo-Torrent, Brain & Martinez, 1999; Grønli et al., 2004; Qi, Lin, Li, Pan & Wang, 2006)

Antud uurimuses ilmnes aga vastupidine efekt, mistõttu hüpotees 2 ei leidnud kinnitust. Loomade sahharoosi-eelistus kasvas nii 1h mõõtmise kui 10h mõõtmise puhul. Lisaks ei erinenud vähe- ja palju-uudistavate rottide sahharoosi-eelistus stressi mõjul olulisel määral. Antud tulemused ei ole siiski ainulaadsed. Nii rottide (Pijlman, Wolterink & Van Ree, 2003) kui hiirte (Pothion, Bizot, Trovero & Belzung, 2004) peal läbi viidud uuringutest on ilmnenu, et loomade sahharoosi-eelistus võib vastuseks stressile hoopis tõusta. Veelgi enam, Pijlman, Wolterink ja Ree on välja toonud, et emotsionaalne ja füüsiline stress mõjutavad katseloomade sooritust 0-puuri ja sahharoosi-eelistuse testis erinevalt (Pijlman et al., 2003). Kui füüsilise stressi (elektrilöök) korral katseloomade 0-puuri aktiivsus ja sahharoosi-eelistus vähenesid, siis emotsionaalse stressi (elektrilöök kaaslasele) puhul toimus vastupidine efekt (Pijlman et al., 2003). See tähendab, et kui füüsiline stress tekitab pigem



anhedooniast tulenevat sahharoosi-eelistuse kahanemist, siis emotsionaalse stressi puhul kasvab eelistus hüvede tarbimise ja seega ka suhkrulahuse manustamise suhtes (Pijlman et al., 2003). Käesolevas uurimuses kasutatud krooniline sotsiaalne stress sarnaneb mitmetes aspektides emotsionaalsele stressile, mis võib seletada käesolevas uurimuses leitud tulemusi.

## ***SPH***

Uurides stressi mõjusid loomade kehatemperatuurile selgus, et nii esimese (sotsiaalsele stressirežiimile eelnenud) testi kui teise (sotsiaalsele stressirežiimile järgnenud) testi puhul toimus loomade kehatemperatuuri tõus vastuseks akuutsele stressorile, mis on kooskõlas SPH teooriaga (Vinkers et al., 2008). Kui esimese testi puhul ei sõltunud testi tulemused ei looma uudistamis- ega stressigrupist, siis teise testi puhul ilmnes, et kroonilise sotsiaalse stressi režiimi läbinud loomade temperatuur tõusis stressisituatsioonis enam kui kontroll-loomade kehatemperatuur. Lisaks olid kõrge ja madala uudistamisaktiivsusega loomade tulemused stressirežiimile järgnenud teisel mõõtmisel oluliselt kõrgemad vastavate kontrollgruppide tulemustest. See tähendab, et kroonilise sotsiaalse stressi all kannatavad loomad on SPH osas tundlikumad, kuid antud tulemuste alusel ei saa välja tuua kõrge ja madala uudistamisaktiivsusega loomade stressitundlikkuse vahelisi erinevusi, mistõttu hüpotees 3 ei leidnud kinnitust.

## ***Sotsiaalse eelistuse test***

Antud uurimuses valiti sotsiaalse eelistuse indikaatoriteks sotsiaalne eelistus puuriveerandite lõikes (kui palju aega veetis loom suhtlemisveerandis võrreldes uudistamisveerandiga) ning lähim sotsiaalne eelistus (kui palju aega veetis loom väikses suhtlemisalas võrreldes väikse uudistamisalaga). Mõlemal juhul oli sotsiaalne eelistus suurem stressigrupi loomade seas. Antud tulemus on vastuolus mitmete varasemate uurimustega, mis on leidnud, et stressirežiimi läbinud loomade sotsiaalsus pigem kahaneb (Doremus-Fitzwater, Varlinskaya & Spear, 2009; Varlinskaya & Spear, 2012). Üks võimalus seda erinevust selgitada, on lähtuvalt eelpool välja toodud Pijlmani ja tema kolleegide teooriast, mille kohaselt erinevad stressi liigid tekitavad rottides erinevasuunalisi tasustamiskäitumisi (Pijlman et al., 2003). See tähendab, et kuna antud uurimuses mõjutas katseloomi ka emotsionaalne stress, siis on võimalik, et toimus ka sotsiaalse kontakti kui tasustatava käitumise suurenemine.

Lähemal analüüsil ilmnes, et nii puuriveerandite lõikes kui lähema sotsiaalse eelistuse puhul veetsid

väheuudistava stressigrupi loomad võrreldes oma kontrollgrupiga oluliselt rohkem aega suhtlemisveerandis ja lähimas suhtlemisalas. See annab märku kroonilise sotsiaalse stressi tugevast mõjust väheuudistavatele rottidele. Lisaks oli mõlemal juhul väheuudistavate stressigrupi loomade sotsiaalne eelistus oluliselt kõrgem palju-uudistava stressigrupi loomadest, kelle tulemused ei erinenud vastava kontrollgrupi omadest. Samas ilmnes, et kuigi väheuudistavad stressigrupi rotid veedavad rohkem aega väikeses suhtlusalas, siis aktiivse suhtluse tase on neil võrreldes teiste gruppidega siiski madal, mis viitab kõrgemale ärevusele. See tähendab, et kuigi hüpotees 4 ei leidnud otsest kinnitust, võib öelda, et krooniline sotsiaalne stress mõjutab vähe-uudistavaid stressigrupi loomi rohkem kui palju-uudistavaid stressigrupi loomi, tehes seda mitmesuunaliselt.

### ***0-puur***

0-puur on klassikaline rottide ärevuse hindamise test (Braun et al., 2011). Eelnevad uurimused on kinnitanud, et kõrgema ärevustasemega loomad läbivad vähem ruute avatud alas, sisenevad vähem avatud osasse ning sooritavad seal vähem tõuse (Braun et al., 2011).

Antud uurimuses hinnati 0-puuri sooritust, jälgides avatud osas läbitud ruutude arvu, avatud osasse sisenemisi, seal sooritatud tõusude arvu ja avatud ning suletud alasse sisenemise latentsi. Selgus, et väheuudistava stressigrupi loomad läbivad 0-puuri avatud osas oluliselt vähem ruute kui palju-uudistava stressigrupi loomad. Seega on uuritavate stressigruppide ärevuse tasemete vahel erinevused, kuid kuna kummagi grupi tulemused ei erine vastava kontrollgrupi omadest, siis ei saa antud mõõdiku puhul välja tuua kroonilise sotsiaalse stressi efekti. Samale järeldusele viib ka avatud osasse sisenemiste võrdlemine. Ka selle mõõdiku puhul on palju-uudistava stressigrupi tulemus tunduvalt kõrgem kui väheuudistaval stressigrupil. Võrreldes aga stressigruppe vastavate kontrollgruppidega ei leidu ka siin nende vahel olulisi erinevusi.

Tõusude osas ilmnes, et palju-uudistava stressigrupi tõusude arv oli oluliselt suurem kui vähe-uudistaval stressigrupil. Jällegi ei erinenud aga stressigruppide tulemused vastavate kontrollgruppide omast. Seega, kuigi antud testi mitme mõõdiku põhjal saab välja tuua uudistamisgrupi mõju 0-puuri testi tulemusele ja seega looma ärevustasemele, ei olnud antud tulemused piisavad, et kinnitada madala ja kõrge uudistamisaktiivsusega loomade olulisi erinevusi stressitundlikkuses.

Latentside osas ilmnes, et väheuudistavate stressigruppide latents nii avatud kui suletud osasse

sisenemisel oli kõrgem kui tema kontrollgrupil, mis näitab kroonilise sotsiaalse stressi tugevat mõju. Palju-uudistava stressigrupi puhul sellist efekti ei esinenud. Lisaks ilmnesid olulised erinevused vähe- ja palju-uudistavate stressiloomade latentsides. Vähe-uudistavate loomade latents nii avatud kui suletud alasse sisenemisel oli märgatavalt kõrgem, mis jällegi viitab kõrgemale stressitasemele. See tähendab, et antud mõõdikute alusel ilmnesid tugevad erinevused väheuudistavate stressis loomade ja teiste gruppide vahel, mis viitavad väheuudistavate loomade kõrgele stressitundlikkusele. Antud tulemuste alusel leidis hüpotees 5 osalist kinnitust, kuigi mõõdikute lõikes olid tulemused erinevad.

Üks võimalus antud tulemusi interpreteerida on lähtuvalt eelpool välja toodud Pijlman, Wolterink ja Ree tulemustest, kus emotsionaalne stress suurendas loomade aktiivsust 0-puuris (Pijlman et al., 2003). Klebaur ja Bardo on välja toonud, et uudistamine võib olla rottide jaoks hedoonilise väärtusega käitumisviis, sest nad eelistavad tuttavale puurile reeglina uudset puuri (Klebaur & Bardo, 1999). Kui emotsionaalne stress tõstab loomade hüvede eelistust (tasustatavat käitumist) (Pijlman et al., 2003) ja uudistamine on tasustatav käitumine (Klebaur & Bardo, 1999), siis on võimalik, et emotsionaalne stress suurendab aktiivsust testides, kus füüsiline stress seda kahandab (nt. 0-puur). Tuues selle teooria üle antud uurimuse raamistikku, annab see teatava aluse käesolevate tulemuste interpreteerimiseks. Antud teooria kohaselt peaksid kontrollgrupi vähe-uudistavad loomad olema 0-puuris vähem aktiivsed kui kontrollgrupi palju-uudistavad loomad, kuna nende ärevuse baastasemed on kõrgemad (Mällo et al., 2007). Samas pärast sotsiaalse stressi režiimi peaksid olema loomade aktiivsuskäitumised 0-puuris tõusnud, kuna antud stressi mõju all otsivad loomad tasustatavat käitumist, milleks on ka uudistamine. Vaadeldes antud teooriat käesoleva uurimuse tulemuste valguses selgub, et teatud tendentsid- küll mitte statistiliselt olulised- on siiski olemas. Nii läbitud ruutude kui avatud alasse sisenemiste poolest oli palju-uudistava stressigrupi aktiivsus 0-puuris kõrgem kui kontrollgrupi palju-uudistavatel loomadel. Samas väheuudistavate stressiloomade aktiivsus võrreldes väheuudistavate kontrollloomadega oli pigem vähenenud. Selle üks võimalik seletus on, et erineva uudistamisaktiivsusega loomade jaoks on hüvesid pakkuvad käitumised erinevad ning stressis väheuudistavate loomade jaoks on tasustatavam vähene uudistamisaktiivsus ja turvaline keskkond. Antud seletus ei ole küll ammendav, kuid väärneb sellest hoolimata edasist uurimist.

### ***Avarväli***

Avarvälja test on teine klassikaline rottide ärevuse mõõtmise vahend. Varasemad tööd on näidanud, et stress vähendab avarväljal liikumist (Qi et al., 2006) ja suurendab seinte ääres veedetud aega (Vollert et al., 2011), mis on kõrge stressitaseme näitaja (Qi et al., 2006; Vollert et al., 2011).

Antud uurimuses vaadeldi avarvälja testi puhul kolme indikaatorit: liigutud distantssi, seinte ääres veedetud aega ning välja tsentris veedetud aega. Ringiliigutud distantssi puhul ilmnes, et väheuudistavad loomad on ka avarväljal tagasihoidlike tulemustega. Uurides uudistamise ja stressi interaktsiooni mõju, selgus, et väheuudistava stressigrupi loomad liiguvad väljal ringi oluliselt vähem kui palju-uudistava stressigrupi loomad. Lisaks läbisid väheuudistavad stressiloomad avarväljal tunduvalt lühema distantssi kui sama uudistamisaktiivsusega kontroll-loomad, kusjuures antud erinevused ilmnevad just esimeste minutite lõikes. See näitab, et avarväljas liigutud distantssi puhul näitavad LE loomad üles kõrgemat stressitundlikkust kui HE loomad.

Ka seinte ääres veedetud aja puhul ilmnes uudistamisaktiivsuse mõju. Väheuudistavad rotid veetsid seinte ääres oluliselt rohkem aega kui keskmise ja kõrge uudistamistasemega loomad. Lisaks veetsid väheuudistavad stressigrupi rotid seinte ääres oluliselt rohkem aega kui palju-uudistava stressigrupi loomad. Nii madala kui kõrge uudistamisaktiivsusega stressigruppide ning nende kontrollgruppide erinevused ei olnud antud juhul statistiliselt olulised. See tähendab, et antud mõõdiku alusel ei saa välja tuua selgeid erinevusi palju- ja väheuudistavate rottide stressitundlikkuses.

Tsentris veedetud aja analüüsimine ei toonud välja ühtegi erinevust katsegruppide vahel. Võttes eelneva kokku, saab öelda, et jällegi ilmutavad LE loomad teatavat kõrgemat stressitundlikkust kui HE loomad, kuid antud mõjud on tugevalt seotud täpsete mõõdikutega, mida kasutada. Seega leidis ka hüpotees 6 vaid osalist kinnitust.

### ***Kokkuvõtteks***

Antud uurimustulemuste alusel ei olnud vähe ja palju-uudistavate rottide erinevused kroonilise sotsiaalse stressi tundlikkuse suhtes ühesuunalised. Kui avarvälja ja 0-puuri testid näitasid, et kroonilise sotsiaalse stressi suhtes on tundlikumad pigem väheuudistavad loomad, siis loomade kehakaalu muutuse jälgimine näitas, et rohkem olid stressist mõjutatud pigem palju-uudistavad loomad. Ka

sotsiaalse eelistuse test näitas, et väheuudistavad rotid on sotsiaalsest stressist enam mõjutatud. SPH ja sahharoosi-eelistuse testide tulemused ei näidanud kummagi grupi kõrgemat tundlikkust sotsiaalse stressi suhtes. Kuna erineva uudistamisaktiivsusega loomade tundlikkus kroonilise sotsiaalse stressi suhtes erineb erinevate stressimõõdikute lõikes, võib antud tulemust põhjal esitada järelduse, et krooniline sotsiaalne stress mõjutab loomi mitmedimensiooniliselt ning keskmisest kõrgema või madalama uudistamisaktiivsusega loomade tundlikkus sotsiaalse stressi suhtes väljendub läbi erinevate mehhanismide. Kindlasti on vajalikud edasised uuringud, mis tooksid välja, millised on antud psühholoogilised ja bioloogilised mehhanismid, mille tõttu ilmnevad erinevused erineva uudistamisaktiivsusega loomade tundlikkuses kroonilise sotsiaalse stressi suhtes.

## Kriitika

Üks põhilisi probleeme sarnastes katsetes on see, milliste katseloomade kasutamine annab kõige valiidsamad tulemused. Erinevate rotiliinide sooritus samades katsetes võib omavahel olulisel määral erineda (Mällo et al, 2007). Näiteks on käesoleva tööga sarnasel teemal varem uurimuse läbi viinud Duclot kolleegidega, kelle tulemused erinesid teataval määral käesolevas töös leitud efektidest (Duclot, Hollis, Darcy & Kabbaj, 2011). Duclot jt. poolt läbi viidud katsest selgus, et sotsiaalne stress mõjutas enam HE grupi loomi, kelle puhul sotsiaalsus ja suhkruelistus vähenesid ning kehakaalu tõus kahanes (Duclot et al., 2011). LE loomad ei olnud antud uurimuse kohaselt stressist mõjutatud (Duclot et al., 2011). Duclot ja kolleegid kasutasid aga oma uurimuses Sprague-Dawley liini rotte, kelle uudistamisprofiil erineb oluliselt Wistari liini rottide omast, keda kasutati käesolevas uuringus (Mällo et al., 2007). Nimelt näitavad Sprague-Dawley rotid uudiskastis esmalt üles kõrget uudistamisaktiivsust, mis aja jooksul langeb oluliselt, samas kui Wistari liini rottide uudistamisfenotüüp on püsivam (Mällo et al., 2007). Käesolevas katses kasutati Wistari rotte, kuna püsivama uudistamisfenotüübi tõttu peegeldab nende uudistamiskasti aktiivsus paremini uudistamisaktiivsust ka hilisematel ajahetkedel s.h stressijärgsetes käitumiskatsetes. See võib olla üks põhilisi seletusi, miks antud kahe katse tulemused sellisel määral erinevad.

Teine võimalik puudujääk on seotud 0-puuri testi läbiviimisega. Loomad asetati katse alguses avatud alasse, mis võis tekitada ärevamates loomades tardumist ning seega mõjutada nende testitulemusi. Samas otsustati antud katse tulemusi siiski kasutada, kuna ka tardumine ja seega vähenenud aktiivsus on üks ärevuse indikaator 0-puuris (Braun et al, 2011).

## Kasutatud kirjandus

- Arakawa, H. (2005). Interaction between isolation rearing and social development on exploratory behavior in male rats. *Behavioural Processes*, 70(3), 223-234.
- Berton, O., McClung, C., Dileone, R., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S., & ... Nestler, E. (2006). Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*, 311(5762), 864-868.
- Braun, A., Skelton, M., Vorhees, C., & Williams, M. (2011). Comparison of the elevated plus and elevated zero mazes in treated and untreated male Sprague-Dawley rats: effects of anxiolytic and anxiogenic agents. *Pharmacology, Biochemistry, And Behavior*, 97(3), 406-415.
- Prut, L., & Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal Of Pharmacology*, 463(1-3), 3-33.
- Calvo-Torrent, A., Brain, P., & Martinez, M. (1999). Effect of predatory stress on sucrose intake and behavior on the plus-maze in male mice. *Physiology & Behavior*, 67(2), 189-196.
- Clancy, B., Finlay, B., Darlington, R., & Anand, K. (2007). Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicology*, 28(5), 931-937.
- DeLorey, T., Sahbaie, P., Hashemi, E., Homanics, G., & Clark, J. (2008). Gabrb3 gene deficient mice exhibit impaired social and exploratory behaviors, deficits in non-selective attention and hypoplasia of cerebellar vermal lobules: a potential model of autism spectrum disorder. *Behavioural Brain Research*, 187(2), 207-220.
- Doremus-Fitzwater, T., Varlinskaya, E., & Spear, L. (2009). Social and non-social anxiety in adolescent and adult rats after repeated restraint. *Physiology & Behavior*, 97(3-4), 484-494.
- Duclot, F., Hollis, F., Darcy, M. J., & Kabbaj, M. (2011). Individual differences in novelty-seeking behavior in rats as a model for psychosocial stress-related mood disorders. *Physiology & Behavior*, 104(2), 296-305.

- Faraday, M. M. (2002). Rat sex and strain differences in responses to stress. *Physiology & Behavior*, 75(4), 507.
- Fava, G. A., & Offidani, E. (2011). The mechanisms of tolerance in antidepressant action. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(7), 1593-1602.
- Fekete, E., Zhao, Y., Li, C., Sabino, V., Vale, W., & Zorrilla, E. (2009). Social defeat stress activates medial amygdala cells that express type 2 corticotropin-releasing factor receptor mRNA. *Neuroscience*, 162(1), 5-13.
- Frye, C. A., Paris, J. J., & Rhodes, M. E. (2008). Exploratory, anti-anxiety, social, and sexual behaviors of rats in behavioral estrus is attenuated with inhibition of 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -THP formation in the midbrain ventral tegmental area. *Behavioural Brain Research*, 193(2), 269-276.
- Frye, C. A., & Rhodes, M. E. (2008). Infusions of 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -THP to the VTA enhance exploratory, anti-anxiety, social, and sexual behavior and increase levels of 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -THP in midbrain, hippocampus, diencephalon, and cortex of female rats. *Behavioural Brain Research*, 187(1), 88-99.
- Grønli, J., Murison, R., Bjorvatn, B., Sørensen, E., Portas, C., & Ursin, R. (2004). Chronic mild stress affects sucrose intake and sleep in rats. *Behavioural Brain Research*, 150(1-2), 139-147.
- Haczku, A., & Panettieri, R. (2010). Social stress and asthma: the role of corticosteroid insensitivity. *The Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, 125(3), 550-558.
- Haque, F., Lipina, T. V., Roder, J. C., & Wong, A. C. (2012). Social defeat interacts with Disc1 mutations in the mouse to affect behavior. *Behavioural Brain Research*, 233(2), 337-344.
- Hayashida, S., Oka, T., Mera, T., & Tsuji, S. (2010). Repeated social defeat stress induces chronic hyperthermia in rats. *Physiology & Behavior*, 101(1), 124-131.
- Iio, W., Matsukawa, N., Tsukahara, T., Kohari, D., & Toyoda, A. (2011). Effects of chronic social defeat stress on MAP kinase cascade. *Neuroscience Letters*, 504(3), 281-284.
- Johnson, J. G., Cohen, P., Kasen, S., Smailes, E., & Brook, J. S. (2001). Association of Maladaptive

Parental Behavior With Psychiatric Disorder Among Parents and Their Offspring. *Archives Of General Psychiatry*, 58(5), 453-460.

Kendler, K. S., Hettema, J. M., Butera, F., Gardner, C. O., & Prescott, C. A. (2003). Life Event Dimensions of Loss, Humiliation, Entrapment, and Danger in the Prediction of Onsets of Major Depression and Generalized Anxiety. *Archives Of General Psychiatry*, 60(8), 789-796.

Kanarik, M., Althoff, A., Matrov, D., Köiv, K., Sharp, T., Panksepp, J., & Harro, J. (2011). Brain responses to chronic social defeat stress: effects on regional oxidative metabolism as a function of a hedonic trait, and gene expression in susceptible and resilient rats. *European Neuropsychopharmacology: The Journal Of The European College Of Neuropsychopharmacology*, 21(1), 92-107.

Kesting, M., Bredenpohl, M., Klenke, J., Westermann, S., & Lincoln, T. (2013). The impact of social stress on self-esteem and paranoid ideation. *Journal Of Behavior Therapy And Experimental Psychiatry*, 44(1), 122-128.

Kieran, N., Ou, X., & Iyo, A. H. (2010). Chronic social defeat downregulates the 5-HT1A receptor but not Freud-1 or NUDR in the rat prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*, 469(3), 380-384.

Klebaur, J. E., & Bardo, M. T. (1999). The effects of anxiolytic drugs on novelty-induced place preference. *Behavioural Brain Research*, 101(1), 51-57.

Komatsu, H., Ohara, A., Sasaki, K., Abe, H., Hattori, H., Hall, F., Uhl, G. R. & Sora, I. (2011). Decreased response to social defeat stress in  $\mu$ -opioid-receptor knockout mice. *Pharmacology, Biochemistry, And Behavior*, 99(4), 676-682.

Laudenslager, M. L., Jorgensen, M. J., Grzywa, R., & Fairbanks, L. A. (2011). A novelty seeking phenotype is related to chronic hypothalamic-pituitary-adrenal activity reflected by hair cortisol. *Physiology & Behavior*, 104(2), 291-295.

Matrov, D., Vonk, A., Herm, L., Rinken, A., & Harro, J. (2011). Activating effects of chronic variable stress in rats with different exploratory activity: association with dopamine d(1) receptor function in nucleus accumbens. *Neuropsychobiology*, 64(2), 110-122.



- Mällo, T., Alttoa, A., Kõiv, K., Tõnissaar, M., Eller, M., & Harro, J. (2007). Rats with persistently low or high exploratory activity: behaviour in tests of anxiety and depression, and extracellular levels of dopamine. *Behavioural Brain Research*, 177(2), 269-281.
- Olivier, B. & Young, L.J. (2002). Animal models of aggression. Davis, K. L., Charney, D., Coyle, J., T. & Nemeroff, C. (Toim.), *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress, 5th edition* (lk 1699-1708). Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins.
- Pijlman, F. A., Wolterink, G., & Van Ree, J. M. (2003). Physical and emotional stress have differential effects on preference for saccharine and open field behaviour in rats. *Behavioural Brain Research*, 139(1-2), 131-138.
- Pothion, S., Bizot, J., Trovero, F., & Belzung, C. (2004). Strain differences in sucrose preference and in the consequences of unpredictable chronic mild stress. *Behavioural Brain Research*, 155(1), 135-146.
- Qi, X., Lin, W., Li, J., Pan, Y., & Wang, W. (2006). The depressive-like behaviors are correlated with decreased phosphorylation of mitogen-activated protein kinases in rat brain following chronic forced swim stress. *Behavioural Brain Research*, 175(2), 233-240.
- Roberti, J. W., Storch, E. A., & Bravata, E. A. (2004). Sensation seeking, exposure to psychosocial stressors, and body modifications in a college population. *Personality & Individual Differences*, 37(6), 1167-1177.
- Savignac, H. M., Finger, B. C., Pizzo, R. C., O'Leary, O. F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2011). Increased sensitivity to the effects of chronic social defeat stress in an innately anxious mouse strain. *Neuroscience*, 192(1), 524-536.
- Skrebuhhova-Malmros, T., Allikmets, L., & Matto, V. (2001). Additive effect of clonidine and fluoxetine on apomorphine-induced aggressive behavior in adult male Wistar rats. *Archives Of Medical Research*, 32(3), 193-196.
- Smith, T. W., Birmingham, W., & Uchino, B. N. (2012). Evaluative threat and ambulatory blood pressure: Cardiovascular effects of social stress in daily experience. *Health Psychology*, 31(6), 763-766.

Zakharova, E., Starosciak, A., Wade, D., & Izenwasser, S. (2012). Sex differences in the effects of social and physical environment on novelty-induced exploratory behavior and cocaine-stimulated locomotor activity in adolescent rats. *Behavioural Brain Research*, 230(1), 92-99.

Varlinskaya, E. I., & Spear, L. P. (2012). Increases in anxiety-like behavior induced by acute stress are reversed by ethanol in adolescent but not adult rats. *Pharmacology, Biochemistry And Behavior*, 100(3), 440-450.

Vinkers, C., van Bogaert, M., Klanker, M., Korte, S., Oosting, R., Hanania, T., Hopkins, S. C., Olivier, B. & Groenink, L. (2008). Translational aspects of pharmacological research into anxiety disorders: the stress-induced hyperthermia (SIH) paradigm. *European Journal Of Pharmacology*, 585(2-3), 407-425.

Vollert, C., Zagaar, M., Hovatta, I., Taneja, M., Vu, A., Dao, A., Levine, A., Alkadhi, K. & Salim, S. (2011). Exercise prevents sleep deprivation-associated anxiety-like behavior in rats: Potential role of oxidative stress mechanisms. *Behavioural Brain Research*, 224(2), 233-240.

Käesolevaga kinnitan, et olen korrektselt viidanud kõigile oma töös kasutatud teiste autorite poolt loodud kirjalikele töödele, lausetele, mõtetele, ideedele või andmetele.

Olen nõus oma töö avaldamisega Tartu Ülikooli digitaalarhiivis DSpace.

Krista Peet